

МЕТАХРОННІ ТА СИНХРОННІ ДВОБІЧНІ ГЕРМІНОГЕННІ ПУХЛИНИ ЯЄЧКА

*А.В. Сакало¹, А.М. Романенко¹, О.М. Ключов², Ю.Ю. Куранов²,
Ю.В. Жильчук¹, В.О. Кропельницький², Н.А. Ясиницька²*

¹ ДЗ «Інститут урології НАМН України»

² ДЗ «Київський міський клінічний онкологічний центр»

Вступ. Сучасна хіміотерапія в поєднанні з оперативним лікуванням підвищує тривалу виживаність більше, ніж у 80% хворих на герміногенні пухлини яєчка (ГПЯ) навіть у занедбаній стадії захворювання. Однак залишається значний ризик розвитку пухлини в яєчку, що залишилось [9, 17]. До факторів ризику виникнення пухлини другого яєчка відносять крипторхізм, неплідність, атрофію яєчка і наявність тестикулярної інтраепітеліальної неоплазії (TIN) в єдиному після орхієктомії яєчку [9].

Багато дослідників відзначають збільшення частоти білатеральних ГПЯ, які зустрічаються з частотою від 3,5 до 5,0% [3, 19]. Як правило, пухлина в другому яєчку розвивається метакхронно. Однак спостерігаються і синхронні пухлини з обох сторін [2, 3, 9, 17].

Мета дослідження: представити наш досвід, особливості клініки і методів лікування, а також віддалені результати спостереження за 12 хворими на двобічні ГПЯ.

Матеріали і методи дослідження. Із 1975 до 2012 р. спостерігали 840 хворих на ГПЯ. У 12 (1,4%) діагностували пухлину другого яєчка. Діагноз ставили на підставі фізикального огляду, ультрасонографії органів калитки і органів черевної порожнини, рентгенографії органів грудної порожнини, КТ грудної та черевної порожнини і малого таза, рівня специфічних пухлинних маркерів (АФП, ІХГТ, ЛДГ). Клінічне стадіювання проводили згідно з TNM (7-ме видання, 2014).

Лікування у всіх випадках починали з виконання високої орхіфунікулектомії. Тактику лікування визначали в залежності від гістологічного типу пухлини та клінічної стадії хвороби. Хворі з клінічною стадією I та ІІА семіноми отримували променеви терапію на регіонарні лімфовузли. Протягом останніх 5 років хворим із семіомою I стадії проводили 2 курси хіміотерапії (ХТ) карбоплатином. Хворих з I клінічною стадією семіноми та пухлиною другого яєчка, яка виникла після перенесеної в минулому променевої терапії, включали в про-

токол активного спостереження. Пацієнти з I клінічною стадією несеміномних пухлин також перебували під активним спостереженням. Хворі на семіому або несеміомні пухлини з регіонарними або віддаленими метастазами отримували поліхіміотерапію з включенням препаратів платини. У разі нормального рівня пухлинних маркерів і часткової ремісії після ХТ виконували видалення резидуальної пухлини. Після двобічної орхієктомії призначали гормональну замісну терапію тестостероном кожні 4 тижні. Пацієнтів спостерігали кожен місяць протягом першого року, кожні 3 місяці — другого року, кожні 6 місяців — до 5 років, потім проводили огляд 1 раз на рік. Враховували наявність прогресування хвороби, виживаність, сексуальний статус і ускладнення після лікування.

Результати та їх обговорення. Із 12 хворих з двобічними пухлинами яєчок у 10 друга пухлина розвинулась метакхронно в середньому через 33 місяці (коливання від 7 до 120 місяців) і у 2 — синхронно. Середній вік діагностики пухлини був 44,5 і 29,0 років при метакхронному і синхронному розвитку пухлини відповідно. У 5 з 9 випадків метакхронного виникнення пухлини ураження другого яєчка діагностували через 12–36 місяців. У одного хворого пухлина другого яєчка виникла через 9 років. Крипторхізм в анамнезі був у 2, безпліддя — у 2 хворих. У 8 пацієнтів фактори ризику пухлини другого яєчка не були встановлені.

У 10 хворих гістологічна будова пухлини була ідентичною з обох сторін: у 8 хворих виявлена семінома яєчка і у одного — ембріональний рак. У одного хворого виявлена тератома з одного боку і семінома — з іншого.

Під час діагностики первинної пухлини I стадія діагностована у 10, ІІА — у одного і ІІС — у одного хворого. Під час виявлення пухлини другого яєчка тільки в одного пацієнта діагностували прогресування процесу: збільшення заочеревинних лімфовузлів > 5 см у діаметрі. Чотири хворих із семіомою яєчка I ст. отримували променеви терапію на ділянку регіонарних

метастазів, чотири – 2 курси карбоплатину. Хворий із двобічною семіноюю яєчка, ст. ІА, 28 років, після резекції обох яєчок отримав 3 курси ХТ за схемою ЕР (етопозид + цисплатин). Через 8 місяців виник рецидив пухлини яєчка з одного боку, виконана орхіектомія зліва. Протягом 12 місяців спостереження рецидивів і метастазів не виявлено. Лібідо і потенція збережені.

Хворий з ембріональним раком яєчка після двобічної орхіектомії перебував тільки під наглядом. Хворий із тератомою яєчка ІІС ст. отримав 3 курси РЕВ з видаленням резидуальної пухлини (табл. 1). У всіх 4 хворих, які отримували препарати тестостерону, збережені лібідо і потенція. Двоє хворих померли від прогресування захворювання через 17 і 24 місяці після діагностування пухлини другого яєчка. Препарати платини в той час не застосовували. 10 хворих живуть без рецидивів і метастазів від 3 до 18 років.

Серед спостережень ГПЯ з Клініки Мейо відзначено тільки 3 хворих з двобічними пухлинами яєчка в період з 1935 до 1944 р. і 16 пацієнтів з 1977 до 1986 р. [17]. Багато дослідників наводять дані про збільшення частоти двобічних пухлин яєчка [3, 16, 17]. Хіміотерапія з включенням препаратів платини значно збільшила виживаність хворих на ГПЯ. Збільшення захворюваності і виживання викликає за собою збільшення частоти двобічних пухлин яєчок.

У чоловіків з ураженням одного яєчка ризик розвитку пухлини другого яєчка у 500–

700 разів вище в порівнянні із загальною популяцією [18].

Частота тестикулярної інтраепітеліальної неоплазії (TIN) у контралатеральному яєчку зустрічається у 5–10% хворих з однобічними ГПЯ [19]. Тривале спостереження за хворими з TIN свідчить, що з 250 пацієнтів з однобічним раком яєчка у 13 (5,2%) було виявлено TIN в контралатеральному яєчку [1]. Автори відзначають кореляцію між наявністю TIN в контралатеральному яєчку і його атрофією, наявністю крипторхізму або поєднання цих факторів у 85% таких пацієнтів. Протягом 5 років TIN в яєчку може трансформуватися в інвазивну стадію пухлини [4, 14]. У жодного хворого з однобічною пухлиною яєчка і відсутністю TIN в контралатеральному яєчку не розвинулась пухлина другого яєчка, підтверджуючи концепцію, що TIN може передувати розвитку герміногенних пухлин яєчка [14]. Тому автори рекомендують у хворих з пухлиною яєчка виконувати біопсію протилежного яєчка для діагностики та лікування преінвазивної стадії пухлини яєчка для того, щоб у майбутньому уникнути кастрації [14]. Існує думка, що рубець, який виник після біопсії, може в майбутньому створювати труднощі в інтерпретації ультразвукових даних при спостереженні за хворими [16].

Ми не проводили біопсію контралатерального яєчка у хворих з однобічною пухлиною яєчка. Серед наших хворих ризик розвитку метакронної пухлини становив 1% (10 з 840 па-

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих, методи і результати лікування

Вік, роки	Первинна пухлина				Пухлина другого яєчка			
	гістологія	стадія	терапія	інтервал, міс.	гістологія	стадія	терапія	тривалість СП, міс.
49	Семінома	I	ПТ	36	Семінома	I	СП	96
58	Семінома	I	ХТ	1	Семінома	I	СП	48
30	Семінома	I	ПТ	0	Семінома	I	СП	216
48	Семінома	I	ПТ	108	Семінома	I	ХТ	108
48	Семінома	I	ХТ	36	Семінома	I	СП	120
28	Семінома	I	ХТ	60	Семінома	ІІС	ХТ	24 (прогр.)
72	Семінома	I	ПТ	7	Семінома	ІІС	ХТ	17 (прогр.)
28	Семінома	ІІА	ХТ	0	Семінома	ІІА	ХТ	25
20	Ембр. рак	I	СП	13	Ембр. рак	I	ХТ+ЛАЕ	28
36	Тератома	ІІС	ХТ+ЛАЕ	12	Семінома	I	СП	48
33	Семінома	I	ХТ	32	Семінома	I	СП	26
27	Ембр.рак	I	ХТ+ЛАЕ	24	Семінома	I	СП	–

Примітки: СП – спостереження;

ХТ – хіміотерапія;

ПТ – променева терапія регіонарних метастазів;

ЛАЕ – заочеревинна лімфаденектомія.

цієнтів). На нашу думку, таке низьке виявлення ТІН не дає підстав у всіх хворих з однобічною пухлиною яєчка виконувати біопсію контрала-терального органа. Такої ж точки зору дотримуються інші дослідники [4].

Відомо, що двобічні пухлини яєчка частіше виникають у хворих з атрофією яєчка, крипторхізмом і неплідністю [9]. Наші спостереження підтверджують цю точку зору. Серед хворих з двобічними пухлинами яєчка крипторхізм і неплідність зустрічалися значно частіше, ніж серед пацієнтів з однобічним процесом. Виходячи з цього, пацієнти з наявністю одного або декількох факторів ризику повинні перебувати під ретельним наглядом для своєчасного виявлення пухлини другого яєчка. З іншого боку, такі асоціації зустрічаються далеко не завжди. Dieckmann K. і Loy V. (1993) проводили мультицентрове дослідження і не виявили відмінностей у частоті крипторхізму серед хворих з одно- і двобічними пухлинами яєчка [6].

Необхідно пам'ятати, що кожен хворий з однобічною пухлиною яєчка має істотний ризик розвитку пухлини в другому яєчку.

Численні дослідження свідчать, що майже у половини пацієнтів пухлина в другому яєчку розвивається протягом 5 років після встановлення діагнозу [13, 17]. Найбільший термін виникнення пухлини другого яєчка склав 32 роки. Тому рекомендується тривале багаторічне спостереження за хворими з однобічною пухлиною яєчка. Зазвичай рекомендується щорічний огляд хворого до 5 років, а потім хворому рекомендують самообстеження єдиного яєчка [17]. Всі наші хворі з однобічною пухлиною яєчка інформовані про підвищений ризик захворювання другого яєчка і навчені навичкам самообстеження. Це важливо в розпізнаванні метакронної пухлини в ранній стадії. Важко пояснити, чому у деяких хворих синхронні двобічні пухлини яєчка первинно представлені в запущених стадіях. Можливо страх перед повною кастрацією утримує хворих від своєчасного звернення до лікаря.

Білатеральна орхіектомія розглядається як стандартний метод лікування двобічних ГПЯ. Останнім часом з метою збереження ендокринної і, в деяких випадках, екзокринної функції яєчок з'явилися повідомлення про органозберігаючі операції [10, 11, 12, 15].

Органозберігаючі операції на яєчку показані при невеликих за обсягом пухлинах, а та-

кож при відсутності пухлини за даними експрес-дослідження в ложі видаленої пухлини. Одному нашому хворому (28 років) виконані резекції обох яєчок з приводу синхронної двобічної семіноми. У подальшому з приводу рецидиву виконана однобічна орхіектомія.

Двобічні синхронні ГПЯ, як правило, мають ідентичну гістологічну будову [7, 17]. Kristianslund S. et al. (1985) доповів, що майже всі хворі мали семіному з двох боків, і майже половина хворих з несеміномною пухлиною з одного боку мали семіному з іншого боку [13]. Серед наших хворих всі синхронні пухлини були ідентичного гістологічного типу. Із 8 хворих з метакронною пухлиною у 6 були семіноми з обох сторін, у одного – двобічний ембріональний рак, у одного – тератома одного яєчка і семінома – іншого. Наші результати підтверджують думку, що семінома є більш поширеним типом двобічних пухлин яєчка.

Роль терапії, яка застосовується з приводу початкової пухлини яєчка у розвитку пухлини другого яєчка, суперечлива. Thompson J. et al. (1988) спостерігали розвиток пухлини другого яєчка у 5 з 57 хворих, яким виконували тільки орхіектомію або орхіектомію в поєднанні з променевою терапією [20]. У той же час у жодного з 63 хворих, яким проводили ХТ, не спостерігали пухлину другого яєчка. За висновком авторів, ХТ попереджає виникнення пухлини в другому яєчку. Однак є повідомлення, що суперечать цьому твердженню [3, 16]. У 6 з 12 наших спостережень відзначали виникнення пухлини другого яєчка після проведення ХТ з приводу первинної пухлини. Dieckmann K.P. et al. (2002) повідомили про два випадки розвитку пухлини після верифікованої ТІН і локального опромінення єдиного яєчка в дозі 20 Гр [8].

Попередня терапія може бути лімітуючим фактором при плануванні лікування з приводу пухлини другого яєчка. Вогнищева доза променевої терапії може бути зменшеною, а заочеревинна лімфаденектомія недоцільною, якщо вони проводилися раніше.

Хворі з семіномою в І клінічній стадії, які отримували опромінення з приводу пухлини першого яєчка, після видалення пухлини другого яєчка перебували тільки під наглядом.

Висновки

1. Хворі на герміногенні пухлини яєчка з одного боку мають підвищений ризик розвитку

пухлини контралатерального яєчка. Факторами ризику розвитку пухлини в єдиному яєчку є крипторхізм, неплідність, наявність тестикулярної епітеліальної неоплазії і атрофія яєчка.

2. Хворі з однобічною пухлиною яєчка потребують тривалого, іноді десятиліттями, спостереження, яке включає періодично фізикальний огляд, УЗД єдиного яєчка і самообстеження хворим.

Список літератури

1. Berthelsen L.G. Screening for carcinoma in situ of the contralateral testis in patients with germinal testicular cancer / L.G. Berthelsen, N.E. Shakkeback, von der Maase [et al.] // *Brit. Med. J.* — 1982. — V. 285. — P. 1683–6.
2. Celebi J. Sequential bilateral germ cell tumors of the testis / J. Celebi, S. Tekgul, H. Ozen [et al.] // *Int. Urol. Nephrol.* — 1995. — V. 27. — P. 183–187.
3. Colls B.M. Bilateral germ cell testicular tumors in New Zealand / B.M. Colls, V.J. Harvey, J. Skelton [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 1996. — V. 14. — P. 2061–5.
4. Daugaard G. Should the other testis be biopsied? / G. Daugaard, A. Giwerchman [et al.] // *Semin. Urol.* — 1996. — V. 14. — P. 8–12.
5. Devesa S.S. Recent cancer trends in the United States / S.S. Devesa, W.J. Blot, B.J. Stone [et al.] // *J. Nat. Cancer Inst.* — 1995. — V. 87. — P. 175–182.
6. Dieckmann K.P. Prevalence of bilateral testicular germ cell tumors and early detection by testicular intraepithelial neoplasia / K.P. Dieckmann, V. Loy // *Eur. Urol.* — 1993. — V. 23. — P. 22–23.
7. Dieckmann K.P. Simultaneous bilateral testicular germ cell tumors with dissimilar histology / K.P. Dieckmann, B. Hamm, W. Diie // *Urol. Int.* — 1988. — V. 43. — P. 305–309.
8. Dieckmann K.P. Testicular germ cell cancer despite previous local radiotherapy to the testis / K.P. Dieckmann, H. Lauke, U. Michl [et al.] // *Eur. Urol.* — 2002. — V. 41. — P. 643–650.
9. Fordham M.V.P. Management of the contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer / M.V.P. Fordham, M.D. Mason, C. Blackmore [et al.] // *Br. J. Urol.* — 1990. — V. 65. — P. 290–293.
10. Heidenreich A. A conservative approach to bilateral testicular germ cell tumors / A. Heidenreich, R. Bonfig, W. Derschum [et al.] // *J. Urol.* — 1995. — V. 153. — P. 10–13.
11. Heidenreich A. Organ sparing surgery for malignant germ cell tumors of the testis / A. Heidenreich, L. Weisbach, W. Holtl [et al.] // *J. Urol.* — 2001. — V. 166. — P. 2161–5.
12. Jacobsen K.D. Gonadal function and fertility in patients with bilateral testicular germ cell malignancy / K.D. Jacobsen, S. Fossa, P. Bjoro [et al.] // *Eur. Urol.* — 2002. — V. 42. — P. 229–238.
13. Kristianslund S. Bilateral malignant testicular germ cell cancer / S. Kristianslund, S.D. Fossa, K. Kjellevoid // *Br. J. Urol.* — 1985. — V. 58. — P. 60–63.
14. Von der Maase H. Carcinoma in situ of conterlateral testis in patient with testicular germ cell cancer / H. Von der Maase, M. Roth, S. Walbom-Jorgensen [et al.] // *Brit. Med. Jour.* — 1986. — V. 293. — P. 1398–1401.
15. Mearini E. Conservative surgery and quality of life in a young patient with synchronous bilateral embrional carcinoma / E. Mearini, S. Bracarda, J. Crino [et al.] // *Eur. Urol.* — 1996. — V. 29. — P. 119–121.
16. Ondrus D. Bilateral germ cell tumors of the testis / D. Ondrus, J. Matoska, M. Hornak // *Neoplasma.* — 1993. — V. 40. — P. 329–332.
17. Patel S.R. Synchronous and metachronous bilateral testicular tumors: Mayo Clinic experience / S.R. Patel, R.L. Richardson, L. Kvolls // *Cancer.* — 1990. — V. 65. — P. 1–4.
18. Reinberg Y. Carcinoma in situ of the testis / Y. Reinberg, J.C. Manivel, E.E. Frabcy // *J. Urol.* — 1989. — V. 142. — P. 243–247.
19. Tandstad T. Bilateral testicular cancer within tus prospective, population-based SWENOTECA protocols in clinical stage nonseminoma / T. Tandstad, A. Solberg, U. Hakansson [et al.] // *ASCO.* — 2012. — Abs. N 4508.
20. Thompson J. Bilateral testicular germ cell tumors: an increasing incidence and prevention by chemotherapy / J. Thompson, C.J. Williams, M.A. Whitchouse [et al.] // *Brit. J. Urol.* — 1988. — V. 62. — P. 374–376.

Реферат

МЕТАХРОННЫЕ И СИНХРОННЫЕ ДВУСТОРОННИЕ ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧКА

А.В.Сакало, А.М.Романенко,
А.Н.Клюсов, Ю.Ю.Куранов,
Ю.В.Жильчук, В.А.Кропельницкий,
Н.А.Ясиницкая

У 12 (1,4%) из 840 больных с герминогенными опухолями яичка диагностировали опухоль второго яичка. У 10 пациентов вторая опухоль развилась метастатически в среднем через 35 месяцев и у 2 – синхронно. Гистологическое строение опухоли было идентичным с обеих сторон у 10 больных: у 9 выявлена семинома и у одного – эмбриональный рак. У двух больных выявлена тератома с одной и семинома – с другой стороны. Высокая орхидектомия выполнена 10, двусторонняя резекция – двум пациентам. После возникновения опухоли второго яичка только наблюдение было у 5, химиотерапия – у 4 и удаление резидуальной опухоли в забрюшинных лимфоузлах после химиотерапии – у одного больного. Умерли 2 больных от прогрессирования процесса. 10 больных живут без рецидивов и метастазов от 12 месяцев до 20 лет.

Все больные с односторонней герминогенной опухолью яичка имеют повышенный риск развития опухоли яичка с другой стороны.

Ключевые слова: герминогенные опухоли яичка, семинома, двусторонние опухоли яичка, лечение, химиотерапия, резекция яичка, наблюдение.

Адреса для листування

Сакало Анатолій Валерійович
04053, м. Київ, вул. Ю. Коцюбинського, 9а
Тел. (044) 424-13-29
E-mail: anatoliisakalo@gmail.com

Summary

METACHRONOUS AND SYNCHRONOUS BILATERAL GERM CELL TESTICULAR TUMORS

A.V.Sakalo, A.M.Romanenko,
O.M.Klyusov, Yu.Yu.Kuranov,
Yu.V.Zhylchuk, V.O.Kropelnyskyi,
N.A.Yasynytska

Out of 840 patients with germ cell tumors of testis 12 (1,4%) have been diagnosed with the tumor of contralateral testis. 10 patients developed metachronous tumor in 35 months on average, and 2 patients developed synchronous tumor. Histology of the tumors was identical bilaterally in 10 patients: 9 patients were diagnosed with seminoma, and one patient developed embryonic cancer. The last patient developed teratoma on one side, and seminoma on another side. High orchidectomy had been performed on 10 patients, and bilateral partial orchidectomy had been performed on 2 patients. After diagnosis of tumor of contralateral testis 5 patients were only followed-up, 4 were treated with chemotherapy, and one was treated with surgical removal of residual tumor after chemotherapy. Two patients have died due to progression of the tumor. 10 patients are alive without recurrences and metastasis from 12 months to 20 years.

All patients with unilateral tumor of testis have heightened risk of contralateral tumor of the testis.

Key words: bilateral germ cell tumors of testis, seminoma, treatment, chemotherapy, resection of the testis, follow-up.